

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 101/54

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Behördeneigentum

DE 28 34 167 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 34 167

⑫

Aktenzeichen:

P 28 34 167.5

⑬

Anmeldetag:

4. 8. 78

⑭

Offenlegungstag:

21. 2. 80

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑮ ⑮

⑯

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthyl-N-(α , α , α -trifluor-m-tolyl)anthranilat

⑰

Anmelder:

Troponwerke GmbH & Co KG, 5000 Köln

⑱

Erfinder:

Boltze, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr.; Lindner, Kurt, Dipl.-Chem. Dr.;
 5060 Bergisch Gladbach; Losch, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 5300 Bonn;
 Vollbrecht, Dieter Klaus, Dipl.-Chem. Dr., 5060 Bergisch Gladbach;
 Wahl, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln;
 Wilk, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5060 Bergisch Gladbach; Metz, Gunter, Dr.,
 7902 Blaubeuren; Schön, Werner, Dipl.-Chem. Dr.,
 5060 Bergisch Gladbach

DE 28 34 167 A 1

Best Available Copy

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthyl-N-(α, α, α -trifluor-m-tolyl)anthranilat, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(α, α, α -Trifluor-m-tolyl)anthranilsäure mit 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthanol in Gegenwart eines sauren Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 100 und 180°C umsetzt.
- 2) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem Temperaturbereich von 130 bis 150°C arbeitet.
- 3) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das bei der Reaktion entstehende Wasser azeotrop abdestilliert.
- 4) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthanol im Überschuß von 4 bis 6 Mol einsetzt.
- 5) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als sauren Katalysator p-Toluolsulfonsäure verwendet.
- 6) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Toluol oder Xylol verwendet.

- 8 -
2

2834167

- 7) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Reaktion unter Inertgas in schwachem
Vakuum durchführt.

TROPONWERKE
GmbH & Co. KG

03. Aug. 1978
RS/bc

Verfahren zur Herstellung von 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthyl-
N-(α, α, α -trifluor-m-tolyl)anthranilat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues, verbessertes Verfahren zur Herstellung des bekannten 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthyl-N-(α, α, α -trifluor-m-tolyl)anthranilat (im weiteren Verlauf als I bezeichnet).

- 5 Es ist bereits aus der DT-PS 1 939 112 bekannt, I durch Umsetzung des Kaliumsalzes von N-(α, α, α -Trifluor-m-tolyl)anthranilsäure (im weiteren Verlauf wird die Säure als II bezeichnet) mit 2-(2-Chloräthoxy)äthanol in Dimethylformamid als Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur
10 von 110°C herzustellen und I durch Abfiltrieren des gebildeten Kaliumchlorids, Abdampfen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel zu isolieren und zu reinigen.

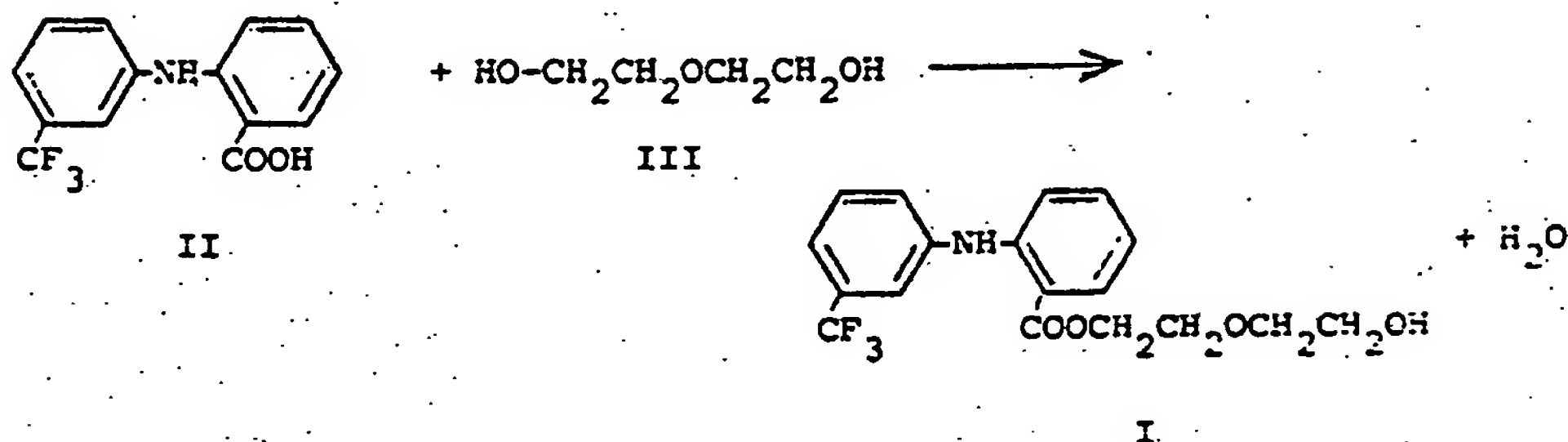
Diese Herstellungsmethode hat bei der Übertragung in den
15 technischen Maßstab einige erhebliche Nachteile. Das

Kaliumsalz von II muß zunächst hergestellt werden und sorgfältig getrocknet werden. Der als Reaktionspartner benötigte 2-(2-Chloräthoxy)äthanol ist in der erforderlichen Reinheit schwer erhältlich und muß einer aufwen-
5 digen Reinigung unterzogen werden. Es kann aus dem entsprechenden 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthanol (im weiteren Verlauf als III bezeichnet) hergestellt werden. Letzteres gelingt aber nur in einer Ausbeute von 30 bis 40 % (wie eigene Versuche ergeben haben), da größere Mengen an
10 Nebenprodukten entstehen, die ebenfalls schwierig abzutrennen sind.

Ferner ist die Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel physiologisch nicht unbedenklich (vgl. die Datenblätter "Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe", be-
15 arbeitet von der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft). Es fällt ein Endprodukt I an, welches aufgrund der anfallenden Nebenprodukte durch Kurzwegdestillation nur unter hohen Verlusten zu reinigen ist und
20 umständlich durch ein im technischen Maßstab aufwendiges Verfahren isoliert werden muß. Es ergab sich daher die Aufgabe, ein Verfahren zu entwickeln, welches im technischen Maßstab einfach durchführbar ist und die Verbindung I in hoher Reinheit liefert, zumal die Verbin-
25 dung I als pharmazeutischer Wirkstoff eingesetzt werden soll.

Es wurde gefunden, daß man in einem Einstufenverfahren die Verbindung direkt durch Veresterung von II und III unter Abspaltung von Wasser herstellen kann. Die Reaktion kann

durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen II und III sind literaturbekannt. Die erfindungsgemäße Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von sauren Katalysatoren. Als Katalysatoren in diesem Sinne seien beispielhaft genannt anorganische Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, anorganische saure Salze wie z.B. Zinkchlorid, ferner die Lewissäuren oder organische Säuren wie Benzolsulfonsäure und, besonders bevorzugt, p-Toluolsulfonsäure.

Die erfindungsgemäße Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von Verdünnungsmitteln durchgeführt werden.

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage, in welchen sich die Reaktionspartner lösen. Hierzu gehören vorzugsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzin, Benzol, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol, Toluol oder Xylol, ferner cyclische und acyclische Äther wie 1,3- oder 1,4-Dioxan, Dibutyläther, Butylisopropyläther, Anisol oder verätherte Glycole. Besonders

bevorzugt sind Toluol und Xylol.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden und richten sich in Gegenwart von Lösungsmitteln normalerweise nach der Siedetemperatur des ver-

5. wendeten Lösungsmittels. Arbeitet man ohne Lösungsmittel, so wird die Reaktion bei 100 bis 180°C, bevorzugt bei 130 bis 150°C, durchgeführt, da man in diesem Temperaturbereich ein Reaktionsprodukt erhält, welches in guten Ausbeuten durch Kurzwegdestillation zu reinigen ist.

- 10 Die Umsetzung wird normalerweise bei Normaldruck durchgeführt, kann aber auch in einem mäßigen Vakuum erfolgen.

Das bei der Reaktion entstehende Wasser wird bei den jeweiligen Temperaturen abdestilliert bzw. azeotrop abdestilliert.

- 15 Die erfindungsgemäße Reaktion kann in Gegenwart von Sauerstoff, aber bevorzugt auch in Abwesenheit von Sauerstoff unter Verwendung eines der Inertgase, durchgeführt werden.

- Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol II einen Überschuß an III in der Größenordnung von 1 bis 10, vorzugsweise 4 bis 6 Mol ein.
- 20

Die Aufarbeitung ist je nach verwendetem Lösungsmittel oder auch beim Arbeiten ohne Lösungsmittel geringfügig unterschiedlich.

- Arbeitet man ohne Lösungsmittel, destilliert man zweckmäßigerweise zunächst überschüssiges III im Vakuum ab; nimmt den Rückstand in einem geeigneten, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel auf, wäscht die organische
- 5 Phase aus, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab, oder aber, in Gegenwart von Lösungsmitteln während der Reaktion, wäscht man zunächst aus und destilliert dann das Lösungsmittel ab. Man erhält in dieser Weise als
- 10 Rückstand ein Öl, welches im Gegensatz zu den Angaben im obengenannten Patent einer Kurzwegdestillation unterzogen werden kann.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem in obengenanntem Patent beschriebenen sind die folgenden:

- 15 Es ist ein Einstufenverfahren, als Nebenprodukt fällt lediglich Wasser an (kein Salz), III kann als solches verwendet werden, eine vorhergehende Chlorierung ist nicht erforderlich und es entsteht ein Endprodukt, welches durch Destillation einfach gereinigt werden kann.

Beispiel für eine Reaktion ohne Lösungsmittel

1 Mol N-(α , β , γ -Trifluor-m-tolyl)anthranilsäure (II),
6,2 Mol 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthanol (III) und 0,05 Mol
p-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren und Einleiten
5 von Stickstoff auf 140°C erhitzt. Nach 16-stündiger
Reaktionszeit wird überschüssiges III bei 106°C im Vaku-
um von 0,2 Torr abdestilliert, der Rückstand in 1 l Di-
isopropyläther gelöst und zweimal mit 250 ml 10 %iger
Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die abgetrennte
10 organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet
und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels
wird der Rückstand bei 10⁻² bis 10⁻³ Torr einer Molekular-
destillation unterworfen.
Kp._{10⁻³} 130°C; n_D²⁰ 1,564; Ausbeute: 256,8 g = 69,6 %
15 der Theorie.

Beispiel einer Reaktion in Gegenwart von Lösungsmitteln

0,8 Mol N-(α , β , γ -Trifluor-m-tolyl)anthranilsäure (II),
1,04 Mol 2-(2-Hydroxyäthoxy)äthanol (III) und 2,5 g p-
Toluolsulfonsäure werden in 400 ml Xylol aufgenommen und
20 unter azeotroper Destillation des gebildeten Wassers 10
Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung
auf 20°C und weiterem Verdünnen mit 800 ml Xylol wird
der Ansatz dreimal mit je 1 Liter Wasser, zweimal mit
je 1 Liter 0,5 n Natronlauge und dreimal mit je 1 Liter
25 Wasser ausgewaschen. Das Xylol wird im Vakuum abgedampft
und der Rückstand einer Molekulardestillation bei 10⁻²
Torr unterworfen.
Ausbeute: 67,9 % der Theorie.

3/9/1

Derwent WPI

(c) 2006 Thomson Derwent. All rights reserved.

002496824

WPI Acc No: 1980-14840C/198009

Hydroxy-ethoxy-ethyl-N-trifluoromethyl-phenyl anthranilate
prodn. - by direct esterification of acid with diethylene glycol, useful
as pharmaceutical

Patent Assignee: TROPONWERKE DINKLAGE & CO (TROP)

Inventor: BOLTZE K H; LINDNER K; LOSCH R

Number of Countries: 002 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week

DE 2834167 A 19800221 198009 B

JP 55024162 A 19800221 198014

DE 2834167 C 19840126 198405

JP 89059265 B 19891215 199003

Priority Applications (No Type Date): DE 2834167 A 19780804

Abstract (Basic): DE 2834167 A

Prodn. of 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl N-(alpha, alpha, alpha-trifluoro-m-tolyl)anthranilate (I) comprises reacting N-(alpha, alpha, alpha-trifluoro-m-tolyl)anthranilic acid (II) with diethylene glycol (III) in presence of acid catalyst, and opt. of inert solvent, at 100-180 (130-150) degrees C. Pref. water formed is removed azeotropically and (III) is used at 4-6 moles excess. The catalyst is pref. p-toluene-sulphonic acid and the solvent xylene or toluene. Reaction may be under an inert gas in a slight vacuum.

(I) is a pharmaceutical (no details). One-step method is simpler than reaction of (II) with 2-(2-chloroethoxy) ethanol and gives a prod. easily purified by distn. The only by-product is water.

Title Terms: HYDROXY; ETHOXY; ETHYL; N; TRI; FLUOROMETHYL; PHENYL; ANTHRANILATE; PRODUCE; DIRECT; ESTERIFICATION; ACID; DI; ETHYLENE; GLYCOL; USEFUL; PHARMACEUTICAL

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): C07C-099/00; C07C-101/54

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-B02A

Chemical Fragment Codes (M2):

01 H1 H4 J2 H5 H6 M121 M143 M144 M311 M312 M332 M321 M322 M280 M342
M340 M344 M350 M380 M391 M392 G100 M532 H141 H401 H481 J231 H581
H583 H584 H589 H601 H609 H685 N000 M510 M520 M540 M720 M414 M902
02 G000 G001 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018 G019 G100 H1
H100 H101 H102 H103 H141 H4 H401 H481 H5 H581 H583 H584 H589 H6 H601
H607 H609 H641 H642 H643 H681 H682 H685 H689 J011 J2 J231 L640 M121
M143 M144 M280 M311 M312 M321 M322 M332 M340 M342 M344 M350 M380
M391 M392 M414 M510 M520 M532 M540 M720 M903 N000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.